

P22165.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Shigeo TAKADA et al.

Appl No. : Not Yet Assigned
(National Stage of PCT/JP00/06704)

PCT Branch

I.A. Filed : September 28, 2000


For : ANTI OBESITY AGENT

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application No 11-280931, filed October 1, 1999. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
Shigeo TAKADA et al.
Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027 33,329

March 29, 2002
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C..
1941 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

THIS PAGE BLANK (USPTO)
THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/088523

PCT/JP 00/06704

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

28.09.00

JP00/16704

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年10月 1日

REC'D 17 NOV 2000

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第280931号

WIPO

PCT

出願人

Applicant(s):

東海教育産業株式会社
天藤製薬株式会社

PRIORITY

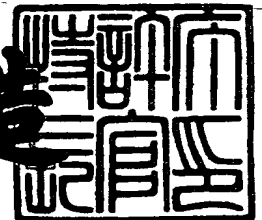
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年11月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3089930

【書類名】 特許願

【整理番号】 99353M

【提出日】 平成11年10月 1日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県伊勢原市東富岡 5 1 7 - 2

【氏名】 高田 繁生

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市森の里 2 - 2 0 - 1 2

【氏名】 長戸 康和

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県泰野市東田原 4 9 7 - 6

【氏名】 岩垣 丞恒

【発明者】

【住所又は居所】 京都府福知山市篠尾新町 3 - 1 0 0 エル・アルカサル
7 0 3 号

【氏名】 村上 正裕

【特許出願人】

【識別番号】 596031963

【氏名又は名称】 東海教育産業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592066572

【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗肥満剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制のための医薬。

【請求項2】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進のための医薬。

【請求項3】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防のための医薬。

【請求項4】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強のための医薬。

【請求項5】 ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的にL-乳酸から成る、請求項1から4の何れか1項に記載の医薬。

【請求項6】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項1から5の何れか1項に記載の医薬。

【請求項7】 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項6に記載の医薬。

【請求項8】 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項6または7に記載の医薬。

【請求項9】 縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための医薬並びに飲食品に関する。より詳細には、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、上記のような医薬並びに飲食品に関する。

【0002】

【従来技術】

肥満は、原発性肥満（単純性肥満）と二次性肥満（症候性肥満）とに分類される。原発性肥満の原因としては、エネルギーの過剰摂取（例えば、過食など）、エネルギーの利用不足（例えば、運動不足など）、及び放出熱量（基礎代謝）の低下などが挙げられる。臨床的に肥満と判定されるものの大部分は原発性肥満である。原発性肥満が発現し、その状態が持続すると、種々の健康障害を引き起こす原因となる。一方、二次性肥満は、何らかの基礎疾患が原因となって生じる肥満であり、例えば、内分泌性肥満、視床下部性肥満、遺伝性肥満、又は薬剤に基づく肥満などが挙げられる。

肥満は健康に対する危険因子であり、例えば、循環器系への負担増による疾患（高血圧症、冠状動脈疾患など）、代謝異常疾患（糖尿病、高トリグセリド血症など）、肝臓又は胆道系の異常（胆石症など）、呼吸機能の低下（低換気症候群など）、骨や関節系への過重による疾患（変形性関節疾患など）などの疾患の原因になったり、あるいは活動性の低下などの問題をもたらす。

【0003】

肥満の主要な原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーに対して持続的に過剰になることにあるので、これを是正することは肥満の有効な治療へとつながる。従って、肥満の治療方法としては、食事療法（減食療法）と運動療法の組み合わせが基本となり、その他に、行動療法、精神療法、薬物療法又は外科療法（手術療法、例えば、胃縮小術）などが併用される。食事療法は、総エネルギー摂取量を抑制する治療方法であるが、安静時の代謝率が低下するため期待どおりの体重減少が得られなかったり、減量成功例でも除脂肪体重の減少が中心になることが多いといった問題や、あるいは栄養不良障害、空腹感またはストレスといった肉体的または精神的苦痛を患者にもたらすという問題がある。一方、運動療法の場

合には、消費エネルギーの増加だけでなく、安静時代謝率の改善、インスリン抵抗性の是正、及び体脂肪の減少などの効果があるとされているが、1回に20分間の好氣的運動を週に3回以上行うことが必要とされており、継続的に実行することはかなり困難である。また、行動療法や精神療法は、これらの食事療法や運動療法を維持するための方法であるが、十分な効果を得ることは一般的には困難である。

【0004】

前記の治療方法が有効でない場合、あるいは極度の肥満に対する緊急治療の必要がある場合には、薬物療法または外科療法などが行われるが、外科療法は患者に与える負担が非常に大きい。また、薬物療法のために用いる肥満症治療薬としては、例えば、食欲抑制剤、消化吸収阻害剤、脂肪蓄積阻害剤、又は代謝促進剤などが挙げられるが、これらの肥満症治療剤は薬剤依存性などの副作用を生じる危険性がある。また、投与した患者に短期間で耐性が生じてしまうことがあるため、長期間連続して用いることができないなどの問題もある。

【0005】

また、運動療法を行う場合には、肥満者に激しい運動を強いると下肢関節を傷害する危険が高くなるので、一般的には軽い水泳などを行うのが好ましい。そこで、エネルギー代謝を活性化する副作用の少ない薬剤と軽い水泳などの軽い運動とを併用して筋肉を増やし、基礎代謝の増大によりエネルギー消費を促進することが肥満改善のための一つの好ましい方法として考えられる。

そこで、患者に負担を与えず、長期間連続して用いることができ、副作用の少ない効果的な肥満改善剤の開発が望まれていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬を提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、食欲を抑制し、また基礎代謝を増進し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な飲食品を提供することを解決すべき課題とした。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を肥満マウスに投与することによって当該マウスの食欲を抑制し、基礎代謝を増大し、体重を減少できることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9 - 2 2 7 3 8 8 号公報および特開平 1 0 - 1 3 0 1 5 3 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 1 1 - 3 9 8 9 4 号明細書；日本癌治療学会誌第 3 3 巻第 3 号第 4 9 3 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しているが（特願平 1 1 - 2 2 4 8 8 3 号）、このポリ乳酸混合物が食欲抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることは、本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

【0008】

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制のための医薬が提供される。

本発明の第 2 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進のための医薬が提供される。

本発明の第 3 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防のための医薬が提供される。

本発明の第 4 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強のための医薬が提供される。

【0009】

本発明において好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である。

好ましくは、脱水縮合は窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行われる。

好ましくは、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODS カラムクロマトグラフィーにより行われる。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品が提供される。

【0010】

本発明のさらに別の側面によれば、食欲抑制のための医薬、基礎代謝増進のための医薬、肥満の改善及び／又は予防のための医薬、または運動療法の効果増強のための医薬の製造における、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、有効量の縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、肥満を改善及び／又は予防する方法が提供される。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本明細書で「本発明の医薬」という場合には、食欲抑制のための医薬、基礎代謝増進のための医薬、肥満の改善及び／又は予防のための医薬、及び運動療法の効果増強のための医薬の全てが包含される。

本明細書で言う「食欲抑制のための医薬」とは、食欲を減少させることを目的として投与される医薬を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防あるいは過食症の治療を目的とする医薬が挙げられるが、それらに限定されるわけでは

ない。

【0012】

本明細書で言う「基礎代謝増進のための医薬」とは、体内の基礎代謝を増進させエネルギー代謝を活性化させることを目的として投与される医薬を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防を目的とする場合もあるが、それらに限定されるわけではない。

本発明の医薬が肥満の改善及び／又は予防のために有用である要因としては、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用に基づくことが挙げられる。しかしながら、本発明の肥満の改善及び／又は予防のための医薬は、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用によるもののみに限定されるわけではなく、他の作用機構による肥満の改善及び／又は予防作用を除外するものではない。

【0013】

本明細書で言う「肥満」とは最も広義の肥満を意味し、より狭義の「肥満症」をも含む概念である。なお、「肥満症」とは一般的には、肥満と判定されたもののうち、肥満に起因する合併症を有しているか、あるいは減量しなければその発症が予測されるものを言い、医学的に減量治療が必要な病態を意味する。

また、本発明で言う「肥満」は一般的には体重が多いことを意味するが、より具体的には、体内に脂肪組織が過剰に蓄積した状態を意味する。近年、皮下脂肪、内臓脂肪等の蓄積について、皮下組織にたまる皮下脂肪型肥満よりも、臓器の間にたまる内臓脂肪型肥満の方が高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病を合併しやすいことも報告されているが、本発明の医薬または飲食品は、これらの疾患の予防効果を期待することもできる。

【0014】

肥満の判定法は特に限定されないが、例えば、国際的に使用されているBMI (body mass index) を尺度として使用する方法がある。BMI は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した数値である。BMI を利用して、日本人の成人の標準体重 (理想体重) を、以下の式

$$\text{標準体重 (kg)} = \text{身長 (m)}^2 \times 22$$

から計算することが提唱されており、実測体重が標準体重 (計算値) の120%

を超える状態を肥満とする判断方法などもあるが、これは肥満の判断方法の一例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。標準体重（理想体重）は、性別、年齢、あるいは生活習慣の差異などにより、個人ごとに相違するので、肥満か否かの判定も個人ごとに相違する。

【0015】

本発明の医薬又は飲食品は、運動療法の効果増強のために用いることもできる。本明細書で言う「運動療法」とは、余分なエネルギーを消費するために運動を行うことを含む療法を広く意味し、治療及び／又は予防の対象となる疾患または身体的状態は特に限定されない。運動療法は、例えば、肥満、糖尿病などの治療及び／又は予防のために行うことができる。本発明の医薬または飲食品を摂取することにより、かかる運動療法の効果を増強することができる。なお、本発明の医薬または飲食品の摂取の時期は、運動療法の前でも、その間でも、後でもよく、特に限定されない。

【0016】

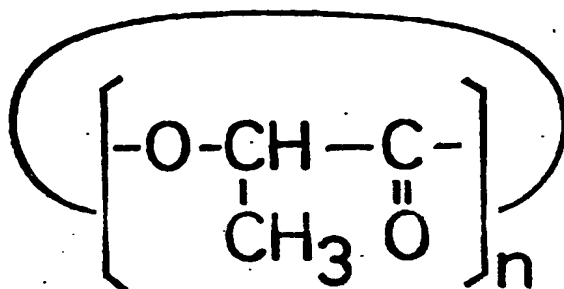
本発明の医薬または飲食品においては、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3～19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。

【0017】

【化 1】



【0018】

本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、(L-乳酸単位数/L-乳酸単位数+D-乳酸単位数)×100〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

【0019】

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法により得ることができる。

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好まし

くは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧すること、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

【0020】

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝1：9である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

【0021】

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのア

ルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

【0022】

本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好ましくは、経口投与に適した製剤形態である。

【0023】

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

【0024】

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの

担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される 1 種又は 2 種以上の補助成分を添加することもできる。

【0025】

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり $20 \sim 2000 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは $20 \sim 200 \text{ mg/kg}$ 、より好ましくは $50 \sim 150 \text{ mg/kg}$ である。上記投与量の医薬を一日 1～4 回程度、好ましくは 2～4 回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の医薬は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

【0026】

本発明で用いる縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物はまた、上記したような医薬の形態で投与されるのみならず、飲食品の中に配合して用いることができる。ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。

本発明の上記飲食品を用いることにより、シェイプアップまたはダイエット効

果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

【0027】

【実施例】

製造例 1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコに L-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 ml を入れた。窒素ガス 300 ml / 分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に 150 mmHg に減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHg の減圧下 155℃で3時間、最後に 3 mmHg の減圧下 185℃で 1.5 時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は 100℃に保ち、エタノール 100 ml に続いてメタノール 400 ml をそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール 500 ml 中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を 200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相 ODS カラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01M 塩酸を含む 30%、50% および 100% アセトニトリル（pH 2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル 100% 溶出画分であるポリ乳酸（縮合度 3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図 1 に示す。図 1 中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

【0028】

試験例 1：肥満マウスの摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果

肥満マウス（遺伝的過食マウス（II型糖尿病モデル）、C57BL/KsJ-db/db Jcl、雌 6 週齢、日本クレア）を、（1）標準固形食 CE 2（日本クレア株式会社より入手）で飼育し、2 日に 1 回、1 回 20 分の水泳をさせる CE 2 EX 群（マウ

ス12頭)と、(2)1重量%(クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重量%)のポリ乳酸混合物(本明細書中以下、CPLとも称する)を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群(マウス12頭)と、(3)CPL群と同じ固形食で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPLEX群(12頭)の3群に分けて、一日当たりの摂食量を観察した。

なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の摂食量は、CE2EX群の摂食量とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表1に示す。

表1の結果から分かるように、CPL群とCPLEX群の4週間目以降の摂食量はCE2EX群の摂食量よりも低い傾向を示し、15週間後のCPL群とCPLEX群の摂食量はCE2EX群の摂食量よりも有意に低かった。

【0029】

【表1】

表1：肥満マウスの1日当たり摂食量に及ぼすCPLの効果
(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	1日当たり摂食量(g/日)		
	CE2EX	CPL	CPLEX
1	4.94±0.46	5.31±1.35	5.21±0.56
4	6.98±0.76	6.78±0.74	6.57±0.75
10	6.15±0.64	5.59±0.81	5.91±1.12
15	5.87±0.95	4.27±1.33*	4.57±0.98*

*：CE2EX群の15週目の摂食量と比較して、Studentのt検定で有意差あり(p<0.05)

【0030】

試験例2：CPLによる放出熱量増加効果

CE2で飼育している肥満マウスの血糖値と放出熱量の間には反比例の関係があり、血糖値が高いほど放出熱量が少ない。即ち、熱産生が少なく、放出熱量が少ない肥満マウスほどエネルギー代謝が活発ではないので糖質や脂質の利用が少なく、血糖値が高くなる。

肥満マウスを1%CPLを含有する標準固形食CE2で飼育し、試験例1と同様に水泳をさせた場合(CPLEX群)と、標準固形食CE2で飼育した場合(CE2群)について、血糖値と放出熱量を測定した結果を、以下の表2に示す。

表2の結果から分かるように、同じ血糖値の場合でもC P L E X群の方が放出熱量がC E 2群より高かった。この結果から、C P Lの投与によって肥満マウスの基礎代謝が増大したことが示される。

【0031】

【表2】

表2：肥満マウスの血糖値と放出熱量の関係

血糖値 (mg/dl)	放出熱量 (K J)	
	CE2	C P L E X
180.2		26
198.2		39
↓		30
216.2	34	
↓	26	
252.2	24	
288.2		37
↓		33
324.2	18	37
342.3	14	
378.3	12.5	

【0032】

試験例3：C P Lと水泳の併用による脂肪利用筋肉の増量効果

ラットを2群に分け、一方は標準固形食C E 2で飼育し（C E 2群；12頭）、他方は0.1% C P L含有標準固形食C E 2で飼育した（C P L／水泳群；12頭）。第1週目は毎日1回、毎回10分の水泳を行わせた。第2週目は毎日1回、毎回20分の水泳を、第3週目以降は、毎日1回、毎回30分の水泳を行わせた。

飼育7日後にラットの体重および各臓器の重量を測定した。結果を以下の表3に示す。

表3の結果から分かるように、C P L投与と水泳とを併用することにより心臓やひ腹筋の重量が増え、逆に脂肪組織重量は減少した。心筋やひ腹筋はミトコンドリアの量が多く、脂質を活発に利用する筋肉である。C P L／水泳の併用は、脂質利用の活発な筋肉を増加させることにより、脂質をよく利用する身体へと変

化させ、それにより脂肪組織重量を減少させることが分かった。

【0033】

【表3】

表3：臓器・組織重量の相対値に及ぼすCPL／水泳の効果
(結果は全て平均±標準偏差で示す)

	CE2群	CPL／水泳群
体重(g)	30.6±2.2	29.1±2.2
心臓／体重(%)	0.28±0.01	0.33±0.03*
肝臓／体重(%)	3.4±0.31	3.5±0.30
ひ腹筋／体重(%)	0.52±0.04	0.58±0.06*
ヒメラ筋／体重(%)	0.46±0.05	0.48±0.06*
脂肪組織／体重(%)	0.49±0.05	0.46±0.09*

*：CE2群の各値と比較して、Studentのt検定で有意差あり
($p < 0.05$)

【0034】

試験例4：CPL／水泳併用による肥満マウスの体重減少効果

肥満マウスを、(1)標準固形食CE2で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCE2EX群(12頭)と、(2)1重量%のCPLを含む標準固形食CE2で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPL EX群(12頭)の2群に分けて、体重(g)の変化を観察した。また実験開始時の各群の平均体重をそれぞれ100%とし、増加率を計算した(表4の括弧内の数字)。なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の体重は、CE2EX群の体重とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表4に示す。

【0035】

表4の結果から分かるように、CPL EX群の体重増加率はCE2EX群の増加率よりも低く、実験開始15週間後のCPL EX群の体重はCE2EX群の体重よりも少なかった。

この実験期間の間にCE2EX群の平均体重増加は23.6gであったのに対して、CPL EX群の平均体重増加は18.0gであった。CPL投与により体重増加は約23%抑制された。

【0036】

【表 4】

表 4 : 肥満マウスの体重に及ぼす C P L / 水泳の効果
(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間 (週)	CE2EX	CPL
1	30.1±1.3 (100)	32.0±1.7 (100)
4	43.4±2.06 (144)	44.3±1.8 (138)
10	49.1±1.9 (163)	50.8±2.3 (159)
15	53.7±2.1 (178)	50.0±2.2 (156) *

* : CE2EX群の体重との間にStudentの t 検定で有意差あり
($p < 0.05$)

【0037】

上記試験例 1 から 4 の結果から分かるように、C P L 投与により肥満マウスの摂食量を減少でき、基礎代謝を増進することができた。また、C P L 投与と水泳とを併用すると、肝臓などの臓器に影響することなく脂肪を活発に利用するひ腹筋や心筋などの筋肉量が増加し、これによりエネルギー消費を増大し、脂質を利用しやすい身体へと変わることによって脂肪組織を減らし、体重を減少することができた。

C P L は単独投与でも過食抑制作用や基礎代謝増大作用を示し、水泳と併用することにより明らかに肥満改善作用を示した。C P L は大量に長期間連続投与しても副作用は観察されないの、ヒトの過食や肥満の改善に有用である。

【0038】

【発明の効果】

本発明の医薬または飲食品は、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、並びに運動療法の効果増強のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

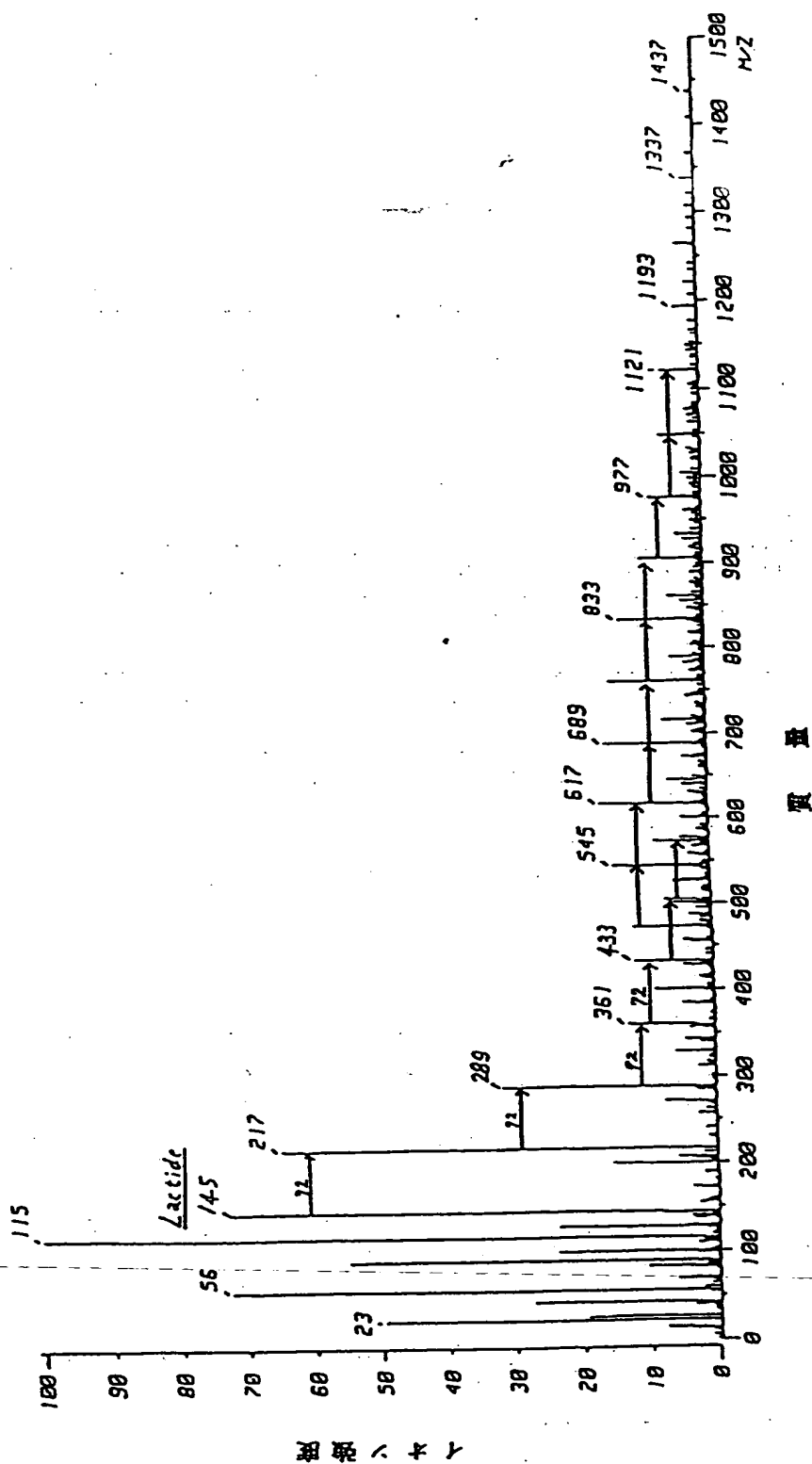
図 1 は、本明細書の製造例 1 で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

【書類名】

図面

【図 1】

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬を提供すること。

【解決手段】 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、あるいは運動療法の効果増強のための医薬。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[596031963]

1. 変更年月日	1996年 3月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県伊勢原市下糟屋164番地
氏 名	東海教育産業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592066572]

1. 変更年月日 1993年 8月31日

[変更理由] 住所変更

住 所 京都府福知山市笹尾町995番地
氏 名 天藤製薬株式会社